

Titel

Behandling af ENDOMETRIOMER hos kvinder **UDEN** aktuelt graviditetsønske

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Hanine Al-Far	Introduktionslæge	Regionshospitalet Herning
Jimmi Elers	1.res.læge	Hillerød
Axelina Eriksson	Introduktionslæge	Hvidovre
Maria Cecilie Havemann	Afdelingslæge	Rigshospitalet
Lene Hee	H-kurstist	Herlev
Ulla Breth Knudsen (Tovholder)	Professor, overlæge	Fertilitetsklinikken, Horsens
Marianne Daniel Rohde	Afdelingslæge	Fertilitetsklinikken, Horsens
Rebekka Svarre	Introduktionslæge	Regionshospitalet Herning

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Ulla Breth Knudsen (Tovholder), UBK@dadlnet.dk

Status

Første udkast: maj 2017

Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS dato: sept 2017

Korrigtert udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline gennemgået af Dorthe Hartwel og Mikkel Seyer-Hansen forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet dd.mm.åååå.

COI for referees: Se appendiks 1

Hvis ikke externt review, så begrund hvorfor.

Indholdsfortegnelse:

Indledning: side 3

Litteratursøgningsmetode: side 3

PICO 1: Hvornår skal endometriomer hos kvinder uden graviditetsønske behandles? Side 3

PICO 2: Hvilken medicinsk behandling af endometriomer skal vælges? Side 5

PICO 3: Hvilken operationsmetode er mest hensigtsmæssig i relation til recidivrate og smertelindring hos kvinder med endometriom uden graviditetsønske? Side 8

PICO 4: Har forbehandling med GnRH agonist inden operation for endometriom effekt i forhold til recidiv og smerter efter operation? Side 10

PICO 5: Har medicinsk behandling efter operation for endometriom effekt i forhold til recidiv og smerter? Side 12

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	side
Appendiks 2: Søgeprofiler	side
Appendiks 3: Evidenstabeller	side
Appendiks 4-x: Fx patientinformation	side

Resume af kliniske rekommendationer:

Der er ikke evidens for medicinsk behandling af kvinder med asymptotiske endometriomer	D
Symptomgivende endometriomer bør primært behandles medicinsk. Ved behandlingssvigt må operation overvejes, under hensyntagen til evt. fertilitetsønske.	D
Hvis et endometriom er diagnosticeret ved læge med stor ultralydserfaring er kontrol kun nødvendig ved symptomer.	✓
GnRH-behandling kan i en kort periode være en mulighed ved smertegivende endometriom, som ikke kan behandles med anden medicin.	A
Forskellig hormonbehandling af endometriomer ser ud til at være stort set lige effektive i fht. Smerter. GnRH-agonister har nok ved 3-6 måneders behandling lidt bedre effekt på smerter og måske også størrelse af endometriom.	D
Langtidsbehandling med GnRH-agonister er en ekspertopgave	✓
Generelt bør ovarier ikke fjernes hos fertile kvinder på baggrund af endometriom Perimenopausalt må oophorectomi drøftes i tilfælde af operationsindikation.	A
Ved kirurgisk fjernelse af endometriomer anbefales laparoskopisk ”stripping” af endometriomkapslen frem for fenestrering og koagulation, idet det giver færrest recidiver og smerter på sigt.	A
Ved store endometriomer kan operation i 2 trin overvejes (fenestration, medicinsk behandling, ny operation ved erfaren laparoskopør) for at mindske tab af ovarievæv.	D*
Forbehandling med GnRH agonist forud for operation for endometriomer anbefales ikke rutinemæssigt. Behandling med GnRH agonist forud for operation kan være indiceret som smertebehandling før operation.	A
Efter operation for endometriomer anbefales behandling med enten gestagenspiral eller monofase p-pillér i mindst 18 måneder for at reducere recidiv af endometriomer og dysmenoré.	A

Forkortelser:

”Stripping”: stripping af cystekapsel med efterladen af så meget ovarievæv som muligt.

Gn RH: gonadotropin -releasing hormone

AFS: American Fertility Society Score

Indledning:

Baggrund:

5-15% af kvinder i den fertile alder har endometriose, og en del af disse har kun endometriomer, og nogen har både endometriomer og endometriose generelt. Kvinderne kan have dysmenorhoea, dyspareuni, smerter ved defækation og sygdage i relation til menstruationen. Hvordan disse kvinder skal behandles afhænger af de symptomer de frembyder, samt om der er fertilitetsønske eller ej. (For detaljer ved graviditetsønske, se venligst guideline med dette fokus).

Et generelt problem i litteraturen er, at der ofte ikke skelnes mellem kvinder med endometriose, og dem der udelukkende har endometriomer. Det er sidstnævnte som disse guidelines fokuserer på, men da der ofte ikke er specifik litteratur indenfor området kan litteratur i gråzonen være inddraget.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline er en opdatering af den tidligere Guideline fra 2009. Guidelinens omhandler kun endometriomer ikke endometriose generelt

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: Februar 2017

Databaser: PubMed (Medline) og i The Cochrane Library

Søgeord: endometrioma, endometriomata, endometrial cysts, endometriosis, surgery, cystectomy, stripping, laparoscopy, fenestration, laser treatment, medical treatment and endometrioma.

Tidsperiode: 01-02-2008 – 25-01-2017

Sprog: Engelsk, svensk, dansk

Filter: Fuld tekst, mennesker

For de enkelte Pico-spørgsmål se venligst Bilag 2.

Evidensgradering:

Oxford..

Emneopdelt gennemgang

PICO 1. Hvornår skal endometriomer hos kvinder uden graviditetsønske behandles?

Population: Kvinder med endometriom uden graviditetsønske

Intervention: Medicinsk behandling af endometriomer (NSAID, p-piller, gestagen, Gestagenspiral, GnRH-agonister)

Compare: Kvinder med endometriom uden graviditetsønske som ikke får medicinsk behandling.

Outcome: Endometriomets størrelse og smerter

Tidligere guidelines:
Ingen af de tidligere guidelines adresserer emnet.

Der er ingen evidens for at medicinsk behandling får endometriomer til at svinde varigt. Effekten af ekspektans på ovariefunktionen er ukendt. Der er ingen viden om medicinsk behandling er bedre end ingen behandling af endometriomer. Der er ikke evidens for at p-piller eller gestagen/gestagenspiral kan få endometriomer til varigt at skrumpe

Umiddelbart findes der ingen studier, som entydigt besvarer spørgsmålet. Skelnen mellem behandling af kvinder med endometriose generelt eller kvinder kun med endometriomer er ofte ikke klar i litteraturen. Desuden er der ikke sammenlignende undersøgelser mellem medicinsk behandling og spontant forløb.

For medicinsk behandling taler at lidelsen derved måske ikke forværres, både i størrelse af endometriomer og i udbredning af endometriosen/adhærencer generelt. Specielt må teorien om ødelæggelse af normalt ovarievæv ved tilstede værelse af endometriom inddrages i overvejelserne for og imod behandling. Da naturhistorien af endometriomer (og endometriose generelt) ikke er afklaret, kan dette ikke underbygges af evidens. Teoretisk kunne man forestille sig, at man kunne forhindre adhærencer/forværring i endometriosen ved f. eks. p-pillebehandling af unge kvinder. For medicinsk behandling taler også, at flere studier påviser en bedring i smertescore hos kvinder med endometriose ved brug af medicin.

Der er ikke fundet studier, som adresserer langtiseffekten på størrelsen af endometriomer med eller uden behandling

Imod medicinsk behandling generelt taler, at der ikke er evidens for, at endometriomer/endometriose bedres ved medicinsk behandling. Desuden eventuelle bivirkninger, som kan opstå ved behandlingen. Ud fra teoretiske overvejelser kunne man forestille sig at endometriom-størrelse kunne formindskes under medicinsk behandling, men der er ikke langtidsstudier på dette..

Resume af evidens	Evidensgrad
Der er ingen evidens for at medicinsk behandling får endometriomer til at svinde varigt	IV
Effekten af ekspektans på ovariefunktionen er ukendt	IV
Der er ingen viden om medicinsk behandling er bedre end ingen behandling af endometriomer.	IV
Der er ikke evidens for at p-piller eller gestagen/gestagenspiral varigt kan reducere endometriomer i størrelse.	III

Kliniske rekommandationer

Rekommendationer for kvinder UDEN graviditetsønske	Styrke(A-D)
Der er ikke evidens for medicinsk behandling af kvinder med asymptotatiske endometriomer	D
Symptomgivende endometriomer bør primært behandles medicinsk. Ved behandlingssvigt må operation overvejes, under hensyntagen til evt. fertilitetsønske.	D

Hvis et endometriom er diagnosticeret ved læge med stor ultralydserfaring er kontrol kun nødvendig ved symptomer.

✓

Referencer

- Brown, J., & Farquhar, C. (2014). Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No.: CD009157. doi:10.1002/14651858.CD009590.pub2
- Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, doi:10.1002/14651858.CD004753.pub4

Emneopdelt gennemgang

PICO 2 Hvilken medicinsk behandling af endometriomer skal vælges?

Population: Kvinder med endometriom uden graviditetsønske

Intervention: Medicinsk behandling af endometriomer (p-piller, gestagen, gestagenspiral, GnRH-agonister)

Compare: P-piller mod gestagenspiral, p-piller mod GnRH-agonist, gestagenspiral mod GnRH-agonist.

Outcome: Endometrioms størrelse og smerter

Smerter

Som tidligere nævnt er der ikke i litteraturen skelnet mellem medicinsk behandling af kvinder med endometriose eller udelukkende med endometriomer, selvom deres naturhistorie, smerteniveau mm. kunne være forskelligt.

Den nonhormonelle behandling i form af nonsteroid-antiinflammatorisk medicin (NSAID), og den hormonelle behandling GnRH-agonister, p-piller (cyklisk eller kontinuert), gestagener eller hormonspiral er anvendt og hver for sig fundet at have god effekt på smerter ved endometriose generelt. Kun få og små undersøgelser har sammenlignet behandlingerne.

Der er ingen evidens for brug af NSAID til endometriomrelaterede smerter Et Cochrane database review publiceret i 2017 viste at NSAID ikke gav øget smertelindring sammenlignet med placebo.. NSAID behandling har dog god effekt på primær dysmenoré, og bruges som førstevælg i behandling af endometriosrelaterede smerter. (Marjoribanks et al., 2015 Cochrane review 2017)

Et Cochrane database review publiceret i 2014, som inkluderede 17 studier, viste at GnRH agonister var mere effektive mht. smertelindring sammenlignet med ingen behandling/placebo. Generelt er de forskellige hormonbehandlinger lige effektive i behandling af endometriose-relaterede smerter. I et cochrane review fra 2012, som inkluderer 14 reviews, sammenlignede man GnRH-agonister med andre medicinske behandlinger såsom danazol og progestron. Der blev ikke fundet nogen sikker forskel imellem de forskellige medicamina. Få og små studier har sammenlignet gestagenspiral med andre hormonbehandlinger og har vist at gestagenspiralen ser ud til at give færre bivirkninger og højere compliance. Ved brug af gestagenspiral opnår man højere intrauterin levonogestrol niveau. Den eksakte virkningsmekanisme på endometriosrelaterede smerter er ukendt.

Størrelsen af endometriom

Resultaterne af GnRH agonist behandling på størrelsen af endometriomer angives varierende. Ved længere tids behandling findes at GnRH agonist behandling reducerer størrelsen af endometriomer (Donnez et al., 1989; Rana et al., 1996; Takahashi et al., 1996)), mens andre ikke kan finde denne effekt (Batioglu et al., 1996; Takeuchi et al., 2000). Donnez et al. (1989) rapporterede en reduktion på mere end 25% af cystediameteren hos 41 af 50 patients (82%) efter 6 måneders behandling med depot-buserelin. Takahashi et al. (1996) en reduktion af cystevolumen hos 19/20 patienter efter 6 måneders daglig buserelin. Rana et al. (1996) rapporterede en reduktion af cystediameteren på gennemsnitligt 50% hos 16 kvinder med af endometriomer > 3 cm, som blev behandlet med depot leuprolide acetate igennem 6 måneder.

I et prospektivt klinisk studie (Fuminori Taniguchi et al 2015) har man undersøgt effekten af drospirenone/ethinylestradiol (DRSP/EE) med lav dosis østrogen (lav dosis p-piller) i behandling af endometriomer både mht smerter og størrelsen. Studiet viste at både smerter og diameteren af endometriomerne var betydelig formindsket efter 3 og 6 cykli.

Gestagenspiral har en markant effekt på smerter og endometriomstørrelsen. Ved intrauterin administration af levonorgestrel opnås en højere lokal koncentration og dermed højere effektivitet. (pilot studie Vercellini et al 1999, Fedele et al. 2001)

Om anden medicinsk behandling af endometriomer (f.eks. med aromatase inhibitorer) kan reducere cystestørrelsen er ikke undersøgt. Aromatase inhibitor behandling af patienter med endometriose virker lovende (Nawathe et al., 2008; Ferro et al., 2011), men må foreløbigt betragtes som eksperimentel behandling, som bør ske protokolleret. Androgen-derivaten (Danazol) beskrives ofte i litteraturen, men er obsolet og anvendes ikke mere i Danmark grundet bivirkninger.

Resume af evidens

Statements for kvinder UDEN graviditetsønske	Evidens(I-V)
GnRH-agonister, gestagenspiral samt lav dosis p-piller kan reducere endometriomers størrelse, men der er recidiv ved ophør af behandling.	Ia

Kliniske rekommendationer

Rekommendationer for kvinder UDEN graviditetsønske	Styrke (A-D)
GnRH-behandling kan i en kort periode være en mulighed ved smertegivende endometriom, som ikke kan behandles med anden medicin	A
Forskellig hormonbehandling af endometriomer ser ud til at være stort set lige effektive i fht. Smerter. GnRH-agonister har nok ved 3-6 måneders behandling lidt bedre effekt på smerter og måske også størrelse af endometriom.	D
Langtidsbehandling med GnRH-agonister er en ekspertopgave	✓

Referencer

- Brown, J., & Farquhar, C. (2014). Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3. Art. No.: CD009157. doi:10.1002/14651858.CD009590.pub2
- Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, doi:10.1002/14651858.CD004753.pub4
- G.A.J.Dunselman et al. ESHRE guideline:management of women with endometriosis. Human Reproduction, Vol.29, No.3 pp.400–412, 2014 Advanced Access publication on January 15, 2014 doi:10.1093/humrep/det45
- Hatem Abu Hashim, M.D. Aromatase Inhibitors for Endometriosis-Associated Infertility; Do We Have Sufficient Evidence? Royan Institute International Journal of Fertility and Sterility Vol 10, No 3, Oct-Dec 2016, Pages: 270-277
- Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea. Cochrane Dataase Systematic Review. 2015 CD001751. Doi: 10.1002/14651858.CD001751
- Schleedoorn MJ et al. Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals. Human Reproduction, Vol.31, No.6 pp.1208–1218, 2016 Advanced Access publication on April 24, 2016 doi:10.1093/humrep/dew078
- Radosław Słopień, Błażej Męczekalski. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. DOI: 10.5114/pm.2016.58773 Menopause Rev 2016; 15(1): 43-47
- Giuseppe Benagiano et al. A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence. Reproductive BioMedicine Online (2016) 32, 556–562
- **Barbara G** et al. When love hurts. A systematic review on the effects of endometriosis surgical and pharmacological treatments on female sexual functioning. Acta Obstet Gynecol Scand 2016, doi:10.1111/aogs.13031
- Tafi E et al. Advances in pharmacotherapy for treating endometriosis. Expert Opin. (2015) 16 (16): 2465-2483
- Streuli I et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. Expert Opin. Pharmacother. (2013) 14 (3): 291-305
- Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. **Physiology (Bethesda)**. 2016 Jul;31(4):258-69. doi: 10.1152/physiol.00054.2015.
- Benagiano G, Guo SW, Bianchi P, Puttemans P, Gordts S, Petraglia F, Brosens I. Pharmacologic treatment of the ovarian endometrioma. Expert Opin Pharmacother. 2016 Oct;17(15):2019-31. doi: 10.1080/14656566.2016.1229305. PMID: 27615386
- Benagiano G, Petraglia F, Gordts S, Brosens I. A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence. Reprod Biomed Online. 2016 Jun;32(6):556-62. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.03.001. Review. PMID: 27037156
- Seong SJ, Kim D, Lee KH, Kim TJ, Chung HH, Chang SJ, Lee EJ. Reprod Sci. Role of Hormone Therapy After Primary Surgery for Endometrioma: A Multicenter Retrospective Cohort Study. 2016 Aug;23(8):1011-8. doi: 10.1177/1933719115625841. PMID: 26763524
- Taniguchi F, Enatsu A, Ota I, Toda T, Arata K, Harada T. Effects of low dose oral contraceptive pill containing drospirenone/ethinylestradiol in patients with endometrioma.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Aug;191:116-20. doi:
0.1016/j.ejogrb.2015.06.006.PMID: 26115056

Emneopdelt gennemgang

PICO 3. *Hvilken operationsmetode er mest hensigtsmæssig i relation til recidivrate og smertelindring hos kvinder med endometriom uden graviditetsønske?*

P: Kvinder med endometriom uden graviditetsønske, hvor operation er indikeret

I: Kirurgi: laparoskopisk stripping af cystekapslen

C: Kirurgi: laparoskopisk fenestrering og koagulation/laserevaporation

O: Resultat: recidivrate og smertelindring

Konklusioner i eksisterende guidelines:

Guideline CNGOF 2006: anbefales laparoskopisk cystectomy frem for drænering med og uden koagulation samt UL-drænering.

Guideline ved DSOG 2009: anbefales laparoskopisk ”stripping” frem for fenestrering og koagulation.

Guideline ved ESHRE 2013: anbefales cystektomi frem for fenestrering og koagulation, samt laserevaporation.

Forfattere	Tidsskrift	År	Design	N	Oxford
Api M	Int J Fertil Steril.	2015	Observationelt	23	C
Carmona F	Fertil Steril.	2011	RCT	74	B
Dan H	Gynecol Obstet Invest.	2013	Metaanalyse	397	A/B
Hart RJ	Cochrane Database Syst Rev.	2008	Metaanalyse	164	B
Moscarini M	Arch Gynecol Obstet.	2014	Observationelt	40	C
Muzii L	Hum Reprod.	2016	RCT	51	B

I Dan et al.s metaanalyse fra 2013, indgår Carmona et al. Studie fra 2011 samt yderligere 6 studier der indgår i tidligere guideline fra DSOG anbefalingerne herfra. Disse studier undersøger cystektomi sammenlignet med fenestrering og koagulation eller laserevaporation. Risikoen for recidiv reduceres ved cystektomi og har en relativ risiko på 0,29 (CI 0,15-0,55).

De samme resultater findes i den anden metaanalyse ved Hart fra 2008, hvor odds ratioen for recidiv er 0,41 (CI 0,18-0,93) ved cystektomi sammenlignet med fenestrering og koagulation eller laserevaporation.

De to metaanalyser finder også at cystektomi bedrer postoperative smerter sammenlignet med de øvrige to kirurgiske metoder og har en relativ risiko på 0,5 (CI 0,26-0,91) respektive odds ratio på 0,10 (CI 0,02-0,56). Opfølgningstiden varierer fra 19-26 måneder. Ligeledes fandtes en større sandsynlighed for spontan graviditet ($OR = 5,21$; CI 2,04-13,29) hos kvinder, som forsøger dette, såfremt de havde gennemgået cystektomi. Der ikke sikkert forskel i graviditetssandsynligheden mellem de to behandlinger, såfremt der var behov for ovulations eller inseminationsbehandling for at opnå graviditet.

I Api et al.s studie rapporteres reduktion i non-cykiske smerter fra 0,91 (CI 0,43-1,37) til 0,60 (CI

0,19-1,06) postoperativt. I Moscarini et al studie rapporteres smerterne at være forskellige postoperativt ved to forskellige cystektomi teknikker: "stripping" og sk. cirkulær åbning af cystekapselen til at være 0,53 hhv. 0,22 (CI ikke oplyst). Samme studier finder også at recidivaten er forskellig ved de to operationsteknikker, hvor 0,55 får recidiv ved "stripping", hvorimod kun 0,15 får recidiv ved cirkulær cystektomi. Det bør her nævnes at andre studier finder en langt mindre recidiv rate ved "stripping": 0,02-0,22. Moscarinis studie er desuden prospektivt, ikke blindet, og der er ikke redegjort for hvordan patienterne blev selekterede til de forskellige kirurgiske teknikker. Således må det konkluderes at studiet er biased. Samtidigt er der ikke yderligere studier, der beskriver denne kirurgiske metode og undersøger risikoen for recidiv og/eller smerter. Ved meget store endometriomer kan to-tins operativ behandling overvejes i form af at endometriomer evt. kan tømmes/fenestreres primært, herefter medicinsk behandles og senere opereres af erfarte laparoskopører, mhp at bevare så meget af ovarievævet som muligt (Donnez et al, 1996)

Ved kvinder i perimenopausen kan drøftelse af fjernelse af ovarier være indiceret med baggrund i den let øgede risiko for ovariecancer (RR, SIR or OR 1.32–1.92.) (Krawczyk et al, 2016)

Forfattere	Design	Antal	Oxford	Sammenligning	Outcome	Resultater
Muzii L	RCT	51	B	Stripping cystektomi vs. Fenestrering + koag.	Reccurence	2% vs. 6% OR:3,0
Api M	Observ.	23	C	Før vs. Efter Stripping cystektomi	Smerter	0,91 (CI 0,43-1,37) 0,60 (CI 0,19-1,06)
Moscarini M	Prosp.	40	C	Stripping cystektomi vs. Cirkulær cystektomi	Recurrence	0,55 vs 0,15 (p=0,001, CI ikke oplyst)
					Smerter	0,53 vs. 0,22 (p=0,001)
Dan H	Meta	397	A/B	Cystektomi vs. Fenestrering og laser	Recurrence	RR: 0,29 (CI 0,15-0,55)
					Smerter	RR 0,5 (CI 0,26-0,97)
Carmona F	RCT	74	B	Stripping cystektomi vs. Fenestrering og laser	Recurrence	0,22 vs 0,37 (CI ikke oplyst)
Hart RJ	Meta	164	B	Cystektomi vs. Fenestrering og koag.	Recurrence	OR: 0,41 (CI 0,18-0,93)
					Smerter	OR: 0,10 (CI 0,02-0,56)

Resume af evidens:

Evidensgrad:

Kirurgisk fjernelse af endometriomer ved laparoskopisk "stripping" af cystekapslen giver færrest recidiver, færrest reoperationer og den højeste spontane graviditetsrate.	Ia
--	----

Kirurgisk fjernelse af endometriom medfører tab af ovarievæv, men det synes at minimeres ved ”stripping”	Ia
I ét studie beskrives, at større endometriomer evt. kan tømmes/fenestreres primært, medicinsk behandles og senere opereres af erfарne laparoskopører mhp at mindske tab af ovarievæv.	III
Recidiv af endometriomer efter cystektomi må forventes indenfor 2 år hos 20-30%	II

Kliniske rekommendationer:	Styrke:
Ved medicinsk behandlingssvigt må operation overvejes	A
Generelt bør ovarier ikke fjernes hos fertile kvinder på baggrund af endometriomer.	A
Perimenopausalt må oophorectomi drøftes i tilfælde af operationsindikation.	
Ved kirurgisk fjernelse af endometriomer anbefales laparoskopisk ”stripping” af endometriomkapslen frem for fenestrering og koagulation, idet det giver færrest recidiver, og smerter på sigt.	A
Ved store endometriomer kan operation i 2 trin overvejes (fenestration, medicinsk behandling, ny operation ved erfaren laparoskopør) for at mindske tab af ovarievæv.	D*

Referencer:

- Api M, Bonza AT, Kayatas S, et al. Effect of Surgical Removal of Endometriomas on Cyclic and Non-cyclic Pelvic Pain. Int. J Fertil Steril 2015;9:183-188.
- Carmona F, Martinez-Zamora MA, Rabanal A, et al. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. Fertil Steril 2011;2011:251-4.
- Dan H, Limin F. Laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Obstet Invest 2013;76:75-82.
- Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. Hum Reprod. 1996 Mar;11(3):641-6.
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P, et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD004992.
- Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, Ulrich U, Fehm T Endometriosis-associated Malignancy.. Geburtsh Frauenheilk 2016; 76: 176–181
- Moscarini M, Milazzo GN, Assorgi C, et al. Ovarian stripping versus cystectomy: recurrence of endometriosis and pregnancy rate. Arch Gynecol Obstet 2014;290:163-167.
- Muzii M, Achilli C, Bergamini V, et al. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT. Hum Reprod 2016;31:339-344.

Emneopdelt gennemgang

PICO 4: Har forbehandling med GnRH agonist inden operation for endometriom effekt i forhold til recidiv og smerter efter operation?

P: Kvinder uden graviditetsønske som er opereret for endometriom

I: Präoperativ behandling med GnRH agonist forud for endometriom operation

C: Ingen præoperativ behandling forud for endometriom operation

O: Resultat af kirurgi (recidivrate og smertelindring)

Tidlige Guidelines

ESHRE 2013: European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guideline fra 2013 anbefaler ikke rutinemæssigt forbehandling med GnRH forud for endometriom fjernelse. ESHRE guidelinens konkluderer at GnRH agonister ikke bedrer de postoperative smerter eller reducerer recidivaten. ESHRE konkluderer at forbehandling med GnRH kan tilbydes kvinder med endometriom og smerter forud for operation med henblik på smertebehandling før operation.

Den eksisterende randomiserede kontrollerede litteratur vedrørende den postoperative effekt af forbehandling med GnRH er ganske sparsom. Et Cochrane review fra 2004 (Furness 2004) med opdatering i 2010 fandt to RCT (Donnez 1994, Shaw 2001). En opdaterende litteratur søgning har ikke fundet yderligere RCT.

Donnez *et al.* inkluderede 80 kvinder i alderen < 35 år med laparoskopisk verificeret endometriosecyster, som blev fenestreret og tömt laparoskopisk. Der er angivet AFS score og endometriom størrelse. Herefter blev kvinderne randomiseret til enten 3 måneders GnRH agonist (n=40) eller ingen medicinsk forbehandling (n=40). Efter tre måneder gennemgik kvinderne laparoskopi mhp. bestemmelse af AFS score og endometriom størrelse, samt kirurgisk behandling af endometriosen med fjernelse af endometriomet.

Shaw *et al.* randomiserede 48 kvinder i alderen 18 til 50 år med endometriosesymptomer og endometriom og analyserede resultater fra 40 kvinder. Efter bestemmelse af endometriom størrelse og laparoskopisk cysteaspiration blev kvinderne randomiseret til enten 3 måneders GnRH agonist (n=21) eller ingen forbehandling (n=27). Efter tre måneder gennemgik kvinderne laparoskopi med bestemmelse af endometriom størrelse, samt kirurgisk behandling af endometriosen med fjernelse af endometriomet. Follow-up efter 6 måneder med bestemmelse af AFS score og recidiv af endometriom.

I begge studier fandt man reduktion af endometriom størrelse på 1-2 cm (1,25 og 1,8 cm) efter forbehandling med GnRH. Man fandt uoverensstemmelse mellem ændring i AFS score efter forbehandling, hvor Donnez *et al.* fandt en reduktion i total AFS score på 9,60 (95%CI: -11,42—7,78) og Shaw *et al.* fandt ingen ændring i AFS score. Shaw *et al.* fandt ingen forskel i graden af komplet endometriom fjernelse, men fandt færre med recidiv af endometriom: 2/21 med forbehandling mod 4/27 uden forbehandling ved 6 månders follow-up med laparoskopi.

Evidensen er sparsom med to studier omhandlende få kvinder. Samlet set konkluderer Furness *et al.* i et Cochrane review at forbehandling med GnRH ikke har nogen gavnlige fordele og at kvaliteten af evidensen er lav på grund af betydelig risiko for bias i form af mulige *selektionsbias*, *performance bias* og *detection bias*.

Resume af evidens	Evidensgrad
Forbehandling med GnRH agonist forud for endometriom fjernelse har ingen sikker effekt på postoperative endometriosesmerter eller recidivrate. Itoå randomiserede studier med få kvinder har forbehandling vist en reduktion af endometriomstørrelse og AFS score og muligvis lavere recidivrate, men kvaliteten af evidensen er lav.	Ib

Kliniske rekommandationer	Styrke
Forbehandling med GnRH agonist forud for operation for endometriomer anbefales ikke rutinemæssigt. Behandling med GnRH agonist forud for operation kan være indiceret som smertebehandling før operation.	A

Referencer:

- Donnez J, Anaf V, Nisolle M, Clerckx-Braun F, Gillerot S, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. Fertility and Sterility 1994;62(1):63-66.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014 Mar;29(3):400-4012. DOI:10.1093/humrep/det457.
- Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery (Review). Cochrane Database of Systemic Reviews 2004, Issue 3. Art.No.: CD003678. DOI:10.1002/14651858.CD003678.pub2.
- Shaw R, Garry R, McMillan L, Sutton C, Wood S, Harrison R, Das R. A prospective randomized open study comparing goserelin (Zoladex) plus surgery and surgery alone in the management of ovarian endometriomas. Gynaecological Endoscopy 2001;10:151-157.

Emneopdelt gennemgang

PICO 5: Har medicinsk behandling **efter** operation for endometriom effekt i forhold til recidiv og smerter?

P: Kvinder uden graviditetsønske, som er opereret for endometriom

I: Postoperativ medicinsk behandling

C: GnRH-agonister, p-piller, gestagenspiral

O: Resultat af kirurgi (recidivrate og smertelindring)

Tidligere Guidelines:

ESHRE 2013: European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guideline fra 2013 anbefaler behandling med enten gestagen spiral eller p-piller i 18-24 måneder efter operation, da begge regimer viser lavere recidivrate af endometriomer og dysmenoré sammenlignet med placebo eller ingen behandling (Abou-Setta 2006, Vercellini 2010). Der er ikke fundet randomiserede kontrollerede studier, som sammenligner gestagen spiral med p-piller. Kontinuerligt p-pillebrug nedsætter formentlig recidiv af endometriomer og dysmenoré sammenlignet med cyklisk p-pillebrug (Vlahos 2013, Seracchioli 2010).

Ligeledes konkluderes at GnRH agonister ikke bedrer recidiv af smerter sammenlignet med placebo eller ingen behandling (Furness 2004, LV 2009). Ydermere er det vist i et randomiseret kontrolleret studie at behandling med GnRH agonist ikke reducerede dysmenoré postoperativt sammenlignet med gestagenspiral (OR 0.14, 95% VI 0.02-0.75) (Abou-Setta AM 2006).

Metaanalyser og systematiske reviews (Muzii 2016, Zorbas 2015 og Vercellini 2013) har vist, at recidiv af endometriomer og dysmenorre efter cystektomi af endometriomer er lavere ved kontinuerlig og cyklisk p-pille brug sammenlignet med ingen behandling (Vercellini 2013, n = 965, = RR 0.12 (95% CI 0.05-0.29). Recidiv af endometriomer blev bedømt ved ultralyd og dysmenoré ved visuel analog skala. Herunder har et randomiseret kontrolleret studie vist, at recidiv af endometriomer ved 24 måneder var halveret for cyklisk p-pillebrugere sammenlignet med kvinder som ikke tog p-piller (15% (11/75) vs. 29% (20/69)). Yderligere halvering fandtes for kontinuerlig p-pillebrugere sammenlignet med cyklisk p-pillebrugere 8% (6/73) (Seracchioli 2010).

Gennemsnitlig størrelse på endometriomrecidiv 24 måneder efter operaton var 2.17 cm for cyklisk p-pillebrugere, 1.71 cm for kontinuerlig p-pillebrugere og 2.73 cm for ikke brugere af p-piller. Recidiv af dysmenoré ved 24 måneder var 30% for cyklisk p-pille brugere, 4% for kontinuerlig p-pille brugere og 40% for ikke-brugere af p-piller. Resultatet var statistisk signifikant for kontinuerlig p-pille brugere sammenlignet med cyklisk og ikke-brugere af p-piller. Et andet randomiseret kontrolleret studie (n = 293) (Vlahos 2013) fandt lignende resultat vedrørende recidiv af endometriomer og dysmenoré ved 24 måneder for cyklisk og kontinuerlig p-pillebrugere på henholdsvis 17% og 9% og 21% og 9%.

I et retrospektivt studie Cho et al 2014 fandtes, at der ikke var signifikant forskel på recidiv af endometriomer ved anvendelse af enten gestagen-hormonspiral eller monofasiske p-piller postoperativt, hvor alle blev behandlet umiddelbart postoperativt med 3 måneders GnRH-agonist. Recidivraten ser ud til at være relateret til alder og mindre til hvilken behandling (P-piller/Gestagenspiral/andet) kvinderne har modtaget postoperativt (Seo et al, 2017). Jo yngre jo større risiko for recidiv.

Resume af evidens	Evidensgrad
Behandling med gestagenspiral eller p-piller kan forlænge det symptomfrie interval og mindske recidiv af endometriomer og dysmenore efter operation.	Ib
Recidivraten ser ud til at være relateret til kvindens alder. Jo yngre jo større risiko for recidiv.	C

Kliniske rekommendationer	Styrke
Efter operation for endometriomer anbefales enten behandling med gestagenspiral eller monofase p-piller i mindst 18 måneder for at reducere recidiv af	A

endometriomer og dysmenoré.

Referencer:

- Shaw R, Garry R, McMillan L, Sutton C, Wood S, Harrison R, Das R. A prospective randomized open study comparing goserelin (Zoladex) plus surgery and surgery alone in the management of ovarian endometriomas. *Gynaecological Endoscopy* 2001;10:151-157.
- Muzii L, Di Tucci C, Achilli C2, Di Donato V, Musella A, Palaia I, Panici PB. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 203-211.
- Zorbas KA Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 37-43.
- Vercellini P, DE Matteis S, Somigliana E, Buggio L, Frattarulo MP, Fedele L. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:8-16.
- Vlahos N, Vlachos A, Triantafyllidou O, Vitoratos N, Creatsas G. Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2013; 100: 1337-42.
- Seracchioli R, Mabrouk M, Frascá C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, Venturoli S. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2010, 93: 52-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.052. Epub 2008 Oct 29.
- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G and Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online* 2010; 21:259–265.
- Abou-Setta AM, Al-Inany HG and Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005072
- Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong Y. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003678.ss 2004
- Lv D, Song H, Li Y, Clarke J and Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007677.
- Cho S, Jung JA, Lee Y, Kim HY, Seo SK, Choi YS, Lee JS, Lee BS. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment preventing endometrioma recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014, 93(1) 38-44.
- Seo JW, Lee DY, Yoon BK, Choi D. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017, doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.

Implementering: Ikke relevant

Strategi for implementering kan foreslås, hvor det skønnes relevant.

Monitorering: Ikke relevant

Kodning:

Endometriose i ovariet DN801.

Referenceliste:

Se venligst under hvert afsnit.

Appendikser:

Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere

Appendiks 2: Søgeprofiler

Følgende kan overvejes:

Antal artikler fundet:

Antal artikler fremskaffet og læst:

Efter hvilke principper er artikler udelukket:

Pico 3

Søgestrategi:

Litteratur søgning afsluttet dato: 25-01-2017.

Databaser: PubMed (Medline) og i The Cochrane Library

Søgeord: endometrioma, endometriomata, endometrial cysts, endometriosis, surgery, cystectomy, stripping, laparoscopy, fenestration, laser treatment.

Tidsperiode: 01-02-2008 – 25-01-2017

Sprog: Engelsk, svensk, dansk

Filter: Fuld tekst, mennesker

Antal artikler fundet: 414

Antal artikler fremskaffet og læst: 16, hvoraf 6 mødte inklusionskriterierne.

Inklusionskriterier: Meta-analyser, RCT, ikke-randomiserede prospektive med mere end 20 antal patienter, case-control med 20 antal patienter.

Appendiks 3: Evidenstabeller